

メグルダーゼ[®]静注用 1000
に係る医薬品リスク管理計画書

大原薬品工業株式会社

メグルダーゼ®静注用1000に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	メグルダーゼ®静注用 1000	有効成分	グルカルピダーゼ (遺伝子組換え)
製造販売業者	大原薬品工業株式会社	薬効分類	873929
提出年月日		令和6年1月10日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
過敏症	なし	なし
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査
一般使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成及び提供

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：大原薬品工業株式会社

品目の概要			
承認年月日	2021年9月27日	薬効分類	873929
再審査期間	10年	承認番号	30300AMX00455000
国際誕生日	2012年1月17日		
販売名	メグルダーゼ [®] 静注用 1000		
有効成分	グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	1バイアル中にグルカルピダーゼ（遺伝子組換え）として 1,000 U を含有する凍結乾燥注射剤		
用法及び用量	通常、グルカルピダーゼ（遺伝子組換え）として 50 U/kg を 5 分間かけて静脈内投与する。なお、初回投与 48 時間後の血中メトトレキサート濃度が 1 μ mol/L 以上の場合は、初回と同じ用法及び用量で追加投与することができる。		
効能又は効果	メトトレキサート・ロイコボリン救援療法によるメトトレキサート排泄遅延時の解毒		
承認条件	1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。		
備考			

変更の履歴
前回提出日： 令和5年12月19日
変更内容の概要： ・「5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧」の「実施状況」欄の変更（軽微変更）
変更理由： ・「追加の医薬品安全性監視活動」及び「追加のリスク最小化活動」を開始したため

1 医薬品リスク管理計画書の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
過敏症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>高用量メトトレキサート療法施行後に、メトトレキサート排泄遅延を認めた被験者を対象とした国内第Ⅱ相試験 2 試験が実施され、CPG2-PII 試験（15 例）では、過敏症に関連する有害事象全体として 20.0%（3 例）、顔面浮腫 6.7%（1 例）、過敏症 6.7%（1 例）、ざ瘡様皮膚炎 6.7%（1 例）、接触皮膚炎 6.7%（1 例）が認められた。OP-07-001 試験（4 例）では、過敏症に関連する有害事象は認められなかった。</p> <p>国外の安全性評価対象試験である PR001-CLN-006 試験及び PR001-CLN-016 試験では、過敏症に関連する有害事象として過敏症、発疹、蕁麻疹が認められている。国外製造販売後の情報（データロック日：2021 年 5 月 10 日）として、5 例の Grade 3 以上又は重篤な過敏症に関連する有害事象が報告されており、このうち 4 例が本剤との因果関係が否定されない有害事象であった。</p> <p>国内外の臨床試験において本剤との因果関係が否定できない過敏症が認められていること、海外の製造販売後において本剤との因果関係が否定できない重篤な過敏症（アナフィラキシーを含む）が複数例認められていることを踏まえ、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・通常の医薬品安全性監視活動・追加の医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>上記の活動にて得られた情報を基に、使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため。</p>

<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常のリスク最小化活動 電子添文の「11.1 重大な副作用」の項に記載して注意喚起する.・ 追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の適正使用を目的とし、医療関係者に対して、投与患者の選択、投与方法及び過敏症に関連する有害事象について、確実な情報提供、注意喚起等を行うため.</p>

重要な潜在的リスク

該当なし

重要な不足情報

該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常 の医薬品安全性監視活動	
通常 の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行	
追加 の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価，報告の予定期間：調査終了から2ヵ月以内
一般使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 過敏症</p> <p>【目的】 本調査は，メトトレキサート・ロイコボリン救援療法（以下，MTX・LV 救援療法）によるメトトレキサート排泄遅延時の解毒に対して投与したメグルダーゼ[®]静注用1000の使用実態下における以下に示す安全性及び有効性等を検討することを目的とする。 (1) 未知の副作用 (2) 副作用の発現状況 (3) 安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因 なお，本調査は以下の承認条件に基づき実施する調査である。</p> <p><承認条件></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。 2. 国内での治験症例が極めて限られていることから，製造販売後，一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は，全症例を対象に使用成績調査を実施することにより，本剤使用患者の背景情報を把握するとともに，本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し，本剤の適正使用に必要な措置を講じること。 <p>【実施計画】 登録期間^{注1, 2}：販売開始日から3年間 なお，調査予定症例数に到達した時点で症例登録を終了とする。 調査期間：販売開始日から3年4ヵ月間 観察期間^{注3}：本剤投与後30日間 注1：3年間で登録予定症例数に到達しない場合は，50例に到達するまで登録期間</p>

を延長する。それに伴い調査期間も登録期間終了の4ヵ月後まで延長する。

注2：次コース以降のMTX・LV救援療法施行時に発現したメトトレキサート排泄遅延に対して本剤を投与した場合は、再度症例を登録する。

注3：①MTX・LV救援療法の同一コース内で発現したメトトレキサート排泄遅延に対して本剤を複数回投与した場合は、本剤の最終投与30日後までとする。

②本剤の最終投与後30日以内に次コースのMTX・LV救援療法へ移行した場合は、移行直前までとする。なお、前述の場合でも、本剤との因果関係を否定できない過敏症については、本剤の最終投与30日後までとする。

調査予定症例数：MTX・LV救援療法によるメトトレキサート排泄遅延時の解毒に対して本剤を投与された患者50例（初回登録症例として）

実施方法：中央登録方式にて実施する。

【実施計画の根拠】

・観察期間

過敏症に関連する有害事象は、CPG2-PⅡ試験において、全て本剤の投与開始から30日以内（1～13日）に発現していた。同様にPR001-CLN-006試験では過敏症に関連する全ての事象が、本剤の投与開始から30日以内（1～13日）に、PR001-CLN-016試験でも30日以内（2～5日）に発現していた。また、CPG2-PⅡ試験において、本剤50 U/kg投与時の薬物動態パラメータの $t_{1/2}$ は 5.61 ± 0.76 hであり、通常用法及び用量の50 U/kgの投与では投与2日目にほぼ体内から消失すると考えられる。

以上より、観察期間として「本剤投与後30日間」とした。

・調査予定症例数

国内臨床試験である、CPG2-PⅡ試験での過敏症に関連する有害事象の発現率は20.0%（3/15例）であり、95%の確率で本事象を1例以上検出するには14例が必要となる。しかし、使用実態下にて過敏症の症状、発現時期、処置、患者背景等を確認するには1例の評価では不十分なため、情報収集の実行可能性を考慮し、6例の過敏症関連の有害事象を発現した症例が95%の確率で収集可能となる50例と設定した。なお、本剤を投与した日本人症例数は19例（CPG2-PⅡ試験15例、OP-07-001試験4例）と極めて限られていることから、使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を可能な限り早期に偏りなく収集するために、全例調査として実施する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

・安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行う。

・調査終了時の最終報告書作成時：調査対象症例50例のデータが集積された時点で、最終報告書を作成・提出する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・本使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- ・リスク最小化活動の変更要否について検討を行う。

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文による情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定期間：調査終了から2ヵ月以内
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供	
	<p>【安全性検討事項】 過敏症</p> <p>【目的】 医療関係者に対して、臨床試験等における副作用概況、投与患者の選択基準、投与前・投与中の注意事項等に関する情報等を提供することにより、本剤の副作用を未然に防ぐ若しくは重篤化を防ぐことを目的に、適正使用ガイドを作成し、情報提供を行う。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 初回納入時等にMRが適正使用ガイドを提供・説明し、適正使用の推進を依頼する。 (2) 企業ホームページに適正使用ガイドを掲載する。 (3) 医薬品医療機器総合機構ホームページに適正使用ガイドを掲載する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 評価の予定時期：安全性定期報告書提出時 実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置： 収集された安全性情報の検討結果からリスク最小化活動の更なる強化が必要と判断された場合又は新たな安全性検討事項が認められた場合には、資材の改訂、配布方法等実施方法の変更及び追加の資材作成等を検討する。</p>

5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数/目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始から6ヵ月後	実施中	調査終了後2ヵ月以内
一般使用成績調査	50例/50例	・安全性定期報告時点 ・最終報告書作成時点	実施中	最終報告：最終解析から1年以内

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文による情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月後 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内	実施中
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供	報告の予定時期：安全性定期報告時	実施中